

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITÉ SALAH BOUBNIDER, CONSTANTINE 03
FACULTÉ DE GÉNIE DES PROCÉDÉS
DÉPARTEMENT DE GÉNIE DE L'ENVIRONNEMENT**

N° d'ordre :... ..

Série :... ..

Mémoire

**PRESENTÉ POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER
EN GÉNIE DES PROCÉDÉS
OPTION : GÉNIE DES PROCÉDÉS DE L'ENVIRONNEMENT**

**ETUDE COMPUTATIONNELLE DU COMPLEXE
D'INCLUSION DE PENICILLINE G AVEC
B-CYCLODEXTRINE**

Présenté par :

Hadjez Ahlam

Benoudina Chadya

Dirigé par :

Mme MESSIAD-YOUSFI Hanane

Maître de conférences « A »

Année universitaire

2022-2023

Session : juin

Sommaire

LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	X
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XI
Résumé.....	XIII
Introduction générale	1

CHAPITRE I : Méthode de calcul

I.1. Introduction.....	3
I.2. Méthode de la mécanique quantique.....	3
I.2.1. Equation de Schrödinger.....	4
I.2.2. L'approximation de Born-Oppenheimer.....	4
I.2.3. Méthode semi-empirique.....	5
I.2.3.1. PM6.....	5
I.2.4. Méthode Hartree-Fock.....	5
I.2.5. Les méthodes de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	6
I.2.6. Bases et fonctionnelles utilisées	6
I.2.6.1. La fonctionnelle B3LYP.....	6
I.2.6.2. La base 6-31G.....	7
I.2.7. Méthode hybrides : la méthode ONIOM.....	7
I.2.8. Méthode ab-initio.....	7
I.2.9. Analyse NBO (Natural Bond Orbital)	8
I.3. Mécanique moléculaire.....	8
I.4. Dynamique moléculaire.....	9

CHAPITRE II : Pénicilline G

II.1. Introduction.....	10
II.2. Les antibiotiques.....	10
II.2.1.Définition.....	10
II.2.2. Origine des antibiotiques.....	10
II.3. Liste des antibiotiques.....	10
II.4. Mode d'action des antibiotiques.....	11
II.4.1. Action sur la paroi bactérienne.....	11
II.4.2. Action sur la structure de la membrane.....	11
II.4.3. Action sur la synthèse protéique.....	11
II.4.4. Action sur la synthèse de l'ADN.....	11
II.5. Classification des antibiotiques.....	13
II.5.1. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane.....	13
II.5.1.1. Les bêta-lactamines.....	13
II.5.1.1.1. Définition des bêta-lactamines.....	13
a. Généralités.....	13
b. Structure.....	14
c. Classification	14
II.5.1.1.2. Les Péname.....	14
II.5.1.1.3. Les céphèmes.....	15
II.5.1.1.4. Les monobactames.....	16
II.5.1.1.5. Les carbapénèmes.....	16

CHAPITRE III : Cyclodextrine

III.1. Historique.....	17
III.2. Généralités sur les cyclodextrines.....	17

III.2.1. Cyclodextrines.....	17
III.3. Production, structure et caractéristiques physicochimiques.....	18
III.3.1. Production.....	18
III.3.2. Structure.....	19
III.3.3. Caractéristique physicochimiques.....	20
III.4. Toxicité des cyclodextrines.....	21
III.5. Applications de cyclodextrines.....	22
III.5.1. Domaine pharmaceutique.....	22
III.5.2. Industrie alimentaire.....	22
III.5.3. Domaine cosmétique.....	23
III.5.4. Environnement.....	23
III.5.5. Domaine textile.	23

CHAPITRE IV : Complexe d'inclusion

IV.1. Définition.....	25
IV.2. Formation d'un complexe d'inclusion.....	25
IV.3. Mécanisme d'inclusion.....	25
IV.4. Les techniques de préparation des complexes d'inclusion CD/invité.....	26
IV.5. Facteur influent d'un complexe d'inclusion.....	27
IV.5.1. Taille de la cavité.....	27
IV.5.2. Influence du PH.....	27
IV.5.3. Influence de la température.....	27
IV.6. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion.....	27
IV.6.1. Interaction de Van der Waals.....	28
IV.6.2. Liaisons hydrogène.....	28

IV.6.3. Energie de transfert de charge.....	28
IV.6.4. Interaction hydrophobes	29
IV.7. Caractérisation des complexes.....	29
IV.7.1. Les constantes de formation (kf)	29
IV.7.2. Les paramètres thermodynamiques	29
IV.7.3. La géométrie et la structure du complexe.....	30
IV.8. Les conséquences d'inclusion.....	31

CHAPITRE V : Résultat et discussion

V.1. Introduction.....	32
V.2. Méthodologie d'inclusion	33
V.3. Analyse des résultats.....	34
V.3.1. Recherche du minimum.....	35
V.3.2. Paramètres thermodynamiques calculés du processus de complexation PEN G/βCD.....	37
V.3.3. Résultat du calcul ONIOM2.....	38
V.3.4. Analyse NBO (Natural Bond Orbital)	40
V.3.5. Paramètre géométriques.....	44
V.3.6. Transfert des charges de Mulliken.....	46
V.3.7. Structure géométrique de la β-CD.....	47
V.3.8. Orbital moléculaire.....	48
Conclusion Générale	55
Bibliographie.....	57

Résumé

Dans ce travail, nous avons étudié la complexation de molécule PENICILLINE avec la β -cyclodextrine. Dans cette étude nous avons tenu compte seulement de la stœchiométrie 1:1.

Nous avons simulé l'inclusion de PENICILLINE dans la β -CD en utilisant la méthode semi empirique PM6, DFT et les méthodes ONIOM2 et NBO. Les énergies de complexation et d'interaction pour les deux orientations considérées sont rapportées.

Nous avons trouvé que l'orientation B ou le groupement aniline est orienté vers la face large de β -CD est plus stable, les calculs thermodynamique statistique à 1 atm et 298.15 K ont montré que dans le vide, le processus de complexation est exothermique et enthalpiquement favorable. L'énergie de complexation négative calculée suggère que les complexes d'inclusion sont stables. Les résultats des orbitales HOMO et LUMO confirment la meilleure stabilité de l'orientation B.

Enfin, l'analyse NBO a été réalisée sur des complexes optimisés à la base de la méthode ONIOM2 pour quantifier les interactions donneuses accepteuses entre PENICILLINE et β -CD.

Mots-clés : complexe d'inclusion, β -cyclodextrine, PENICILLINE, PM6, DFT, ONIOM2, NBO.

Abstract

In this work, we studied the complexation of molecules PENICILLIN with β -cyclodextrin. In this study we considered only the stoichiometry of 1:1.

We simulated the inclusion of PENICILLIN in the β -CD using the semi-empirical method PM6, DFT and ONIOM2 and NBO methods. The energies of complexation and interaction for both orientations considered are reported.

We found that the orientation of the amylin group or B is deeply inside the hydrophobic cavity of β -CD is more stable, statistical thermodynamics calculations at 1 atm and 298.15 K have shown that in a vacuum, the process complexation is exothermic and enthalpically favorable. The calculated negative complexation energy suggests that inclusion complexes are stable. HOMO and LUMO orbital investigations confirm the better stability of orientation B.

Finally, natural bond orbital (NBO) was performed on the basis of optimized complex ONIOM2 quantify the interactions between donor acceptor PENICILLIN and β -CD.

Keywords : inclusion complex, β -cyclodextrin, PENICILLIN, PM6, DFT, ONIOM2, NBO.

ملخص

في هذا العمل، قمنا بدراسة تكوين معقدات الإدخال بين جزيء بنسيلين مع جزيء β -سيكلودكسترين الحلقي ذو الارتباط 1:1.

قمنا بدراسة نظرية لعملية احتواء جزيء البنسيلين مع جزيء β -سيكلودكسترين الحلقي استعملنا الطريقة الشبه التجريبية PM6 والكثافة الوظيفية DFT و ONIOM و NBO، إن طاقات التعقيد والتجاذبات لكلا الاتجاهين تم حسابها. إن كل الطرق المستعملة تبين أن الاتجاه (B) هو الأكثر تفضيلاً من الناحية الطاقوية حيث أن مجموعة الأنيلين في جزيء البنسيلين تكون جهة التجويف الضيق ل β -سيكلودكسترين الحلقي والحسابات الإحصائية القيم التارموديناميكية تمت عند الضغط الجوي ودرجة حرارة 298.15 كالفن أثبتت أن تشكيل المعقد ممكن من الناحية الطاقوية وتؤكد النتائج المدارية HOMO و LUMO استقراراً أفضل لاتجاه (B).

وأخيراً NBO المطبقة على المعقد المحسوب بطريقة ONIOM2 حددت التجاذبات المعطية والاختار بين جزيء البنسيلين مع جزيء β -ديكسترين الحلقي

الكلمات المفتاحية: معقد إدماج، β -سيكلودكسترين، بنسيلين، NBO، ONIOM2، DFT، PM6